

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 23 日 (23.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/055989 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 9/20**, (SHIMONO, Norihito) [JP/JP]; 〒6512243 兵庫県神戸市西区井吹台西町 6 丁目 3-13 Hyogo (JP).
47/38, 9/14, 47/10, 31/5375
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/018204 (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2004 年 12 月 7 日 (07.12.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) 優先権データ: 特願2003-410961 2003 年 12 月 9 日 (09.12.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤原 恵一 (FUJIWARA, Keiichi) [JP/JP]; 〒6101101 京都府京都市西京区大枝北沓掛町 1 丁目 5-3 サンシティ桂坂ロイヤル参番館 2 1 6 Kyoto (JP). 十川 清己 (SOGO, Kiyomi) [JP/JP]; 〒5530001 大阪府大阪市福島区海老江 1 丁目 7 番 1 9 号 Osaka (JP). 岡本 志津雄 (OKAMOTO, Shizuo) [JP/JP]; 〒5691024 大阪府高槻市寺谷町 3 9 番 1 5 号 Osaka (JP). 柴森 厚一郎 (SHIBAMORI, Koichiro) [JP/JP]; 〒6590074 兵庫県芦屋市平田町 3 番 6 号 Hyogo (JP). 下野 法人
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUG-CONTAINING GRAINS AND SOLID PREPARATION CONTAINING THE GRAINS

(54) 発明の名称: 薬物含有粒子および該粒子を含む固形製剤

(57) Abstract: It is intended to provide drug-containing grains, by which an unpleasant taste of a drug can be relieved, obtained by granulating the following components: (1) a drug having an unpleasant taste; (2) methylcellulose; and (3) mannitol; and a solid preparation containing these grains. Thus, a bitterness of a drug can be relieved. When the preparation containing the above grains is taken, moreover, the unpleasant taste can be masked and the preparation can be quickly dissolved in the digestive tract.

(57) 要約: 下記の成分を造粒して得られる薬物の不快な味を低減した薬物含有粒子; (1) 不快な味を有する薬物、(2) メチルセルロース及び(3) マンニトール、並びに該粒子を含有する固形製剤を提供する。本発明によれば、薬物の苦味の低減を図ることができ、さらに、該粒子を含む製剤を服用した際には不快な味のマスキング及び消化管内での速溶性を実現することができる。



WO 2005/055989 A1

明 細 書

薬物含有粒子および該粒子を含む固形製剤

技術分野

- [0001] 本発明は薬物含有粒子および該粒子を含む固形製剤に関するものである。具体的には、不快な味を有する薬物の口腔内での不快な味を低減させた薬物含有粒子、および該粒子を含む固形製剤であって、当該薬物の不快な味を実質的に感じず、且つ消化管内において溶出性のよい製剤に関する。

背景技術

- [0002] 医薬品に含まれる薬物には、苦味、渋味、辛味のごとき服用時に不快感を伴う成分が多い。薬物がこのような不快な味を伴う場合、患者が該薬物を含む医薬品を服用することは非常に困難である。そこで、薬物自体の不快な味を製剤中において遮蔽させることが製剤上の大きな課題となっている。この課題を解決するために、即ち、服用時の薬物の不快な味をマスキングするために、従来から、甘味料や香料等を添加する方法が用いられているが、十分な苦味マスキングのためには甘味料の量を増加させる必要がある場合があった。また、水不溶性高分子基剤、たとえばエチルセルロース等を利用して薬物自体または薬物を含む顆粒等をコーティングする方法も行われているが、この方法では、不快な味を有する薬物の味を抑えようとすればするほど、コーティング量が増大し、その結果、消化管内に移行した際の薬物の放出量にも影響を与え、十分な薬物放出が得られないという問題がある。
- [0003] 例えば、口腔内速崩壊錠においては、口腔内での崩壊性及び消化管内における溶出性に優れた錠剤を生産することが望まれている。しかし、不快な味を呈する薬物を含有する口腔内速崩壊錠においては、口腔内での速やかな崩壊性という条件と口腔内での不快な味を低減するという条件とを担保することは相反することであり、さらに、口腔内での不快な味を低減するという条件と消化管内での優れた溶出性という条件を担保することも相反することであり、これら条件を同時に解決することは容易でなかった。
- [0004] 発明者らは種々検討する過程において、予め薬物を他の成分と粒子化することお

よび粒子化する際に水溶性高分子を用いることに注目した。これまで薬物を造粒して得られる粒子(または顆粒)を製剤に配合することは知られており、例えば、特許文献1においては、「薬物および糖類を含有してなる口腔内速崩壊錠において苦味を有する薬物および／または流動性の劣る薬物と、製剤用担体とからなる、噴霧乾燥されてなる、平均粒子径約50～約250 μ m、かつ見掛け比重約0.5～約1.2の薬物含有粒子を配合することを特徴とする口腔内速崩壊錠」を開示している。ここにおいて、製剤用担体としては、水不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子、ワックス状物質および糖類が例示されており、具体的には水不溶性高分子を用いた実施例が開示されている。このように、該公報では、エチルセルロースのような水不溶性高分子を含む薬物含有粒子の形をとることにより苦味マスキングが可能であることを開示している。また、同公報中、「本発明において、苦味を有さない薬物では流動性を改善すればよく、その場合、上記水不溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子等の高分子物質、あるいはワックス状物質等の他、水溶性高分子、糖類等を上記担体として用いることができる。かかる担体としては、水溶性高分子としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。」と開示している。これはとりもなおさず、苦味を有する薬物と水溶性高分子を含有した薬物含有粒子を製造しても、苦味マスキングできないことを示唆するものである。

[0005] また、例えば、特許文献2では、「(1) (a) 薬物が水溶性高分子マトリックス又はワックスマトリックス中に包含される顆粒、及び／又は(b) 薬物含有顆粒を水溶性高分子または水不溶性高分子皮膜により被覆した顆粒と、(2) 賦形剤を混合し、(3) 溶媒を加えて練合し、(4) 鋳型に入れ成形した錠剤」を開示している。その中で、水溶性高分子として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールが例示されている。しかしながら、該公報における顆粒は、水中または胃腸管内において薬物を徐々に放出させるものであり、本課題とは相反する作用を有するものである。

[0006] また、特許文献3は、易服用性放出制御型製剤の製造に有用な薬物を含有する球

形微粒子の製造方法を開示するものであり、具体的には「溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末及び薬物粉末を含む混合物に、結合剤の溶液を添加し、高速転動造粒することを特徴とする該薬物を含有する平均粒子径 $200\mu\text{m}$ 以下の球形微粒子の製法」を開示している。該公報中、溶媒保持性賦形剤として、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース類や、種々のデンプン類を例示している。しかしながら、該公報は、薬物の有する苦味のマスキングには何らの開示も示唆もなく、以下に述べる本発明、即ち、不快な味を有する薬物、メチルセルロースおよびマンニトールとの組み合わせについてはなんら開示していない。

- [0007] また、特許文献4には、「難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法」が開示されている。しかしながら、該公報は難溶性の薬剤の溶出性を改善するものであり、苦味マスキングについては何らの記載もない。また、実施例においても界面活性剤を使用する場合のみ開示するものであり、水溶性高分子を用いる場合については開示されていない。更に、本発明のような不快な味を有する薬物、メチルセルロースおよびマンニトールとの組み合わせについてはなんら開示していない。

特許文献1: 国際公開WO2002/002083号公報

特許文献2: 特開2001-039861号公報

特許文献3: 国際公開WO2000/024379号公報

特許文献4: 特開2000-191518号公報

特許文献5: 米国特許第4,870,074号公報

特許文献6: 国際公開WO2004/066913号公報

特許文献7: 特開平11-349475号公報

特許文献8: 米国特許第6,413,541号公報

特許文献9: 特開昭56-164122号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 上記のように、不快な味を有する薬物を含有する固形製剤において、従来は不快な味を有する薬物の不快な味のマスキングおよび消化管内での速溶性を実現することは困難であった。

課題を解決するための手段

- [0009] このような状況において、本発明者らは、水溶性高分子の中でも、これまで一般的に徐放化基剤や被覆剤として用いられていたメチルセルロースと特定の糖アルコールとを用いて薬物含有粒子を調製することによって、口腔内での薬物の苦味の低減を図ることができ、さらに、該粒子を含む製剤を服用した際には消化管内での速溶性と不快な味のマスキングを同時に実現することができることを見いだし、上記課題を解決することに成功し、本発明を完成した。さらに、口腔内で速崩壊する製剤においては、口腔内での早期の崩壊も可能であって且つ口腔内での薬物の苦味の低減を図ることができるという効果を有することを見いだした。

本発明は下記の各種の態様の発明を提供するものである。

- [0010] 1. 下記の成分を混合し粒子化した薬物の不快な味を低減した薬物含有粒子：
(1) 不快な味を有する薬物、
(2) メチルセルロースおよび
(3) マンニトール。
- [0011] 2. 不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.05〜約10重量部程度の割合で含む上記1記載の薬物含有粒子。
- [0012] 3. 不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.15〜約7重量部程度の割合で含む上記1記載の薬物含有粒子。
- [0013] 4. 不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.8〜約5重量部程度の割合で含む上記1記載の薬物含有粒子。
- [0014] 5. メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.3〜約50重量部程度の割合で含む上記1〜4のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [0015] 6. メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.5〜約12重量部程度の割合で含む上記1〜4のいずれかに記載の薬物含有粒子。

- [0016] 7. メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.7〜約7.5重量部程度の割合で含む上記1〜4のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [0017] 8. マンニトールがD-マンニトールである上記1〜7のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [0018] 9. 不快な味を有する薬物が、4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドまたはその生理学的に許容される塩である上記1〜8のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [0019] 10. (1) (±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドのクエン酸塩2水和物、
(2) メチルセルロースおよび
(3) D-マンニトール
を混合し粒子化した上記1に記載の薬物含有粒子であって、
(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドのクエン酸塩 1重量部に対してメチルセルロースを約0.15〜約7重量部程度、メチルセルロース1重量部に対してD-マンニトールを約0.5〜約12重量部程度の割合で含む薬物含有粒子。
- [0020] 11. 上記1〜10のいずれかに記載の薬物含有粒子と他の製剤化成分を含む固形製剤。
- [0021] 12. 固形製剤が錠剤状製剤または粒状製剤である上記11に記載の固形製剤。
- [0022] 13. 錠剤状製剤が錠剤または丸剤である上記12に記載の固形製剤。
- [0023] 14. 粒状製剤が、顆粒剤、細粒剤または散剤である上記12に記載の固形製剤。
- [0024] 15. 固形製剤が口腔内速崩壊製剤である上記11〜14のいずれかに記載の固形製剤。
- [0025] 16. 口腔内速崩壊製剤が錠剤である上記15に記載の固形製剤。
- [0026] 17. 口腔内速崩壊製剤が粒状製剤である上記15に記載の固形製剤。
- [0027] 18. 次の特性を備えることを特徴とする上記15〜17のいずれかに記載の口腔内速崩壊製剤：
(i) 本製剤を健常成人の舌のうえに置き、閉口のまま噛まない状態において40秒以

内に崩壊し、

(ii)日本薬局方第14改正に記載の溶出試験(錠剤においては第2法(50回転/分)、粒状製剤においては第1法(50回転/分)、溶媒:水900ml)において、15分後の溶出率が実質的に85%以上であり、

(iii)本製剤を口に含むとき、実質的に不快な味を感じない。

[0028] 19. 上記15に記載の口腔内速崩壊製剤を製造するための組成物であって、不快な味を有する薬物、メチルセルロース及びマンニトールを混合し粒状化した不快な味を低減した薬物含有粒子、賦形剤、並びに崩壊剤を含有する組成物。

[0029] 20. (1)不快な味を有する薬物、(2)メチルセルロースおよび(3)マンニトールを混合し、水または含水溶媒を用いて粒子化することを特徴とする薬物の不快な味を低減した薬物含有粒子の製造方法。

[0030] 21. 不快な味を有する薬物として4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドまたはその生理学的に許容される塩を含む上記11に記載の固形製剤及び当該固形製剤に関する記載物を含む商業パッケージであって、当該固形製剤を消化管運動機能促進、胃切除後症状の改善又は胃食道逆流症(GERD)の予防若しくは治療に使用することができる又は使用すべきである旨の記載を、該パッケージ上又は該パッケージ内の記載物に含む商業パッケージ。

図面の簡単な説明

[0031] [図1]図1は、実施例1及び比較例1の各錠剤の溶出試験の結果を示したものである。

発明を実施するための最良の形態

[0032] 本請求の範囲及び本明細書において「平均粒子径」は、特にことわらない限り、例えばシンパテック(SYMPATEC)社のレーザー回折式粒度測定器[ヘロスアンドロドス(HELOS&RODOS)]で測定された値で表される。

[0033] 本請求の範囲及び本明細書における「薬物1重量部あたり」とは、一般的に薬剤として採用されている「医薬活性成分」の形態を基準とするものである。すなわち、塩の形態をとっている薬物の場合には、その塩の1重量部を基準とする。但し、薬物が結

晶水を有する場合は、当該結晶水相当量を減じた量を1重量部とする。

[0034] 本発明の薬物含有粒子は、本質的には

下記成分：

- (1) 不快な味を有する薬物、
- (2) メチルセルロース及び
- (3) マンニトール

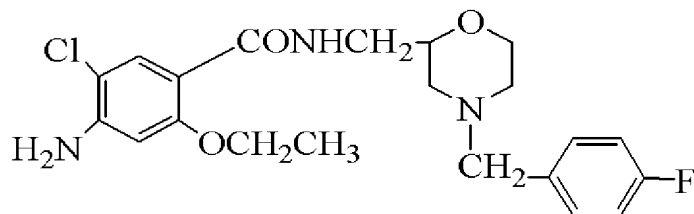
を混合し粒子化した薬物の不快な味を低減した薬物含有粒子であり、以下に各成分について説明する。

[0035] (1) 不快な味を有する薬物

本発明に用いられる「不快な味を有する薬物」としては、医薬活性成分として疾患の治療や予防に供されるものであり、苦味、渋味、辛味のごとき不快な味を有するものであれば、特に制限されない。かかる薬物としては、解熱鎮痛消炎剤、キノロン系抗菌剤、抗生物質、抗ガン剤、胃腸薬、止しゃ剤、抗うつ剤、抗てんかん剤、降圧剤等が挙げられる。例えば、以下に示すクエン酸モサプリド、硫酸キニーネ、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、カフェイン、エテンザミド、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩化ベルベリン、アクリノール、ゾニサミド、塩酸ロペラミド、ガチフロキサシン、スパルフロキサシン、アラセプリル、クラリスロマイシンなどが例示できる。上述のごとく、本薬物は、塩フリーのものであってもよいし、塩の形態であってよい。さらに、それらの水和物であってよい。

特に、本発明は、不快な味を有する薬物として次式で表される4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドまたはその生理学的に許容される塩に適用されるのが好ましい。該化合物(またはその酸付加塩或いはこれらの水和物)は選択的セロトニン4受容体アゴニストであり、良好な消化管運動促進作用を示す(特許文献5)。該化合物は、例えば、特許文献5に記載の方法またはこれに準じる方法によって製造することができる。また、該化合物は逆流性食道炎、胃切除後症候群、その他の消化器症状の治療薬としても有用である。

[0036] [化1]



上記化合物のラセミ体(以下、「モサプリド」ということがある。)のクエン酸塩・2水和物は、慢性胃炎に伴う消化器症状の改善を目的として既に実用化され、クエン酸モサプリド(無水物)として2.5mgまたは5mg(モサプリドとして1.72mgまたは3.44mg)含有する錠剤が、日本では「ガスモチン」なる商標名のもとに市販されている。この錠剤は、モサプリドが苦味を有する薬物であることから、フィルムコーティング錠の形態をとっている。

[0037] モサプリドを含有する他の固形製剤として、特許文献5の実施例245には、クエン酸モサプリド、コーンスターチ、乳糖、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムを含有する固形製剤が開示されている。

[0038] また、特許文献6には、実質的に軽質無水ケイ酸を含まず、モサプリド又はその塩を含有する、フィルムコーティングを含まない固形製剤(但し、口腔内崩壊錠は除く)を開示している。

[0039] 一方、クエン酸モサプリドを含む口腔内速崩壊錠として、特許文献7には、非晶質乳糖含有低圧成形された錠剤を相対湿度約60%～約90%の湿度下に放置し、非晶質乳糖を結晶乳糖に変換させることを特徴とするクエン酸モサプリドの口腔内速崩壊錠の製造方法が開示されている。更に、特許文献8には、(a)水に対する溶解度が高い糖類の少なくとも一種と水溶性結合剤の少なくとも一種を水単独又は水とアルコール類からなる混合物に溶解させる工程、(b)上記工程(a)で得られる溶液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、低圧で打錠する工程、(c)上記工程(b)で得られる錠剤をエージングする工程からなり、工程(b)において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とするクエン酸モサプリドの口腔内速崩壊錠の製造方法が開示されている。

[0040] しかしながら、いずれの公報もクエン酸モサプリドを含有する粒子について何ら記載がない。

[0041] この4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドは、ラセミ体であっても、又は一方の光学活性体であってもよいが、ラセミ体(即ち「モサプリド」)が好適である。また、モサプリドはフリー体であってもよいし、その生理学的に許容される塩であってもよい。塩としては好ましくは酸付加塩がよい。たとえば有機酸の付加塩としては、ギ酸塩、酢酸塩、乳酸塩、アジピン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩等が挙げられ、無機酸の付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が例示できる。この中でも特にクエン酸塩が好ましい。さらに、モサプリドまたはその生理学的に許容される塩は、溶媒和物であってもよく、水和物および非水和物であってもよい。好ましくはクエン酸塩の水和物がよく、とりわけクエン酸塩・2水和物が好ましい。

[0042] (2)メチルセルロース

本発明の薬物含有粒子に配合される「メチルセルロース」はマンニトールとの特定の組み合わせによって不快な味のマスキング機能を有する。これまで、下記公報に記載のごとく、メチルセルロースは不快な味をマスクするには適当でないと考えられていた。即ち、例えば、特許文献9では、メチルセルロースでは苦味のマスキングができなかったことを開示している(特許文献9中参考処方C)。また、特許文献1でも、上述のごとく、苦味を有する薬物に対しては水溶性高分子で造粒しても苦味を低減できないことを開示している。

[0043] 本発明においては、多々ある水溶性高分子の中でもメチルセルロースをマンニトールと併用することにより所望の効果が得られることを見いだした。言い換えれば、公知の造粒に用いられている他の水溶性高分子、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどでは、所望の効果が得られず、メチルセルロースを用いることにより所望の効果が達成できた(下記、比較例参照)。

[0044] メチルセルロースの配合量としては、通常、薬物1重量部に対して、約0.05〜約10重量部程度、好ましくは、約0.15〜約7重量部程度、より好ましくは約0.8〜約5

重量部程度がよい。

[0045] (3)マンニトール

本発明の薬物含有粒子における必須成分の一つは、マンニトールである。メチルセルロースとの組み合わせにおいて所望の効果が得られる糖または糖アルコールとしては、上記のマンニトールである。言い換えれば、他の糖または糖アルコールでは所望の効果が確認できず、マンニトールを用いることによって始めて達成できた(下記比較例参照)。マンニトールとしては、好ましくはD-マンニトールである。

[0046] マンニトールの配合量は、メチルセルロース1重量部あたり、約0.3〜約50重量部程度、好ましくは、約0.5〜約12重量部程度、より好ましくは、約0.7〜約7.5重量部程度になるように配合するのが好ましい。

[0047] 薬物含有粒子

当該粒子は、上記(1)〜(3)の各成分を混合し粒子化したものである。具体的には、例えば、上記(1)〜(3)の各成分を混合し、水や含水溶媒を加えて粒子化することによって得られる粒子である。該方法には、各成分を混合した後、水や含水溶媒を加えて粒子化することや、メチルセルロースの一部を水に溶解させ、それを混合物に加えて粒子化することも含まれる。さらに、該方法には、各成分を混合した後、本発明の効果に影響を与えない範囲において他の通常の結合剤を含んだ水または含水溶媒を加えて粒子化することも含まれる。粒子化する方法としては、例えば、攪拌造粒法(agitation granulation method)、押出し造粒法(extrusion granulation method)、流動層造粒法(fluidized bed granulation method)、乾式造粒法(dry granulation method)などの慣用の造粒法に従って製造することができる。

[0048] 薬物含有粒子の平均粒子径は約500 μ m程度以下が好ましく、例えば、約5〜約500 μ m程度、好ましくは、約10〜約400 μ m程度、より好ましくは約10〜約300 μ m程度である。その平均粒子径は、不快な味のマスキング効果と共に、服用感や溶出性も考慮して適宜粒子の大きさを決定することができる。

[0049] 本発明においては、不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.05〜約10重量部程度配合した薬物含有粒子がよい。好ましくは、不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.15〜約7重量部程度配合し

た薬物含有粒子がよい。更に好ましくは、不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.8〜約5重量部程度配合した薬物含有粒子がよい。

[0050] また、メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.3〜約50重量部程度配合した薬物含有粒子がよい。好ましくは、メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.5〜約12重量部程度配合した薬物含有粒子がよい。更に、好ましくは、メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.7〜約7.5重量部程度配合した薬物含有粒子がよい。

[0051] 本発明における「薬物含有粒子」においては、薬物のまわりにメチルセルロースが完全に被膜されている状態ではなく、薬物もその粒子表面にも存在する。このようにして得られた薬物含有粒子は、薬物自体が有する不快な味を低減させている。

[0052] 本発明の薬物含有粒子は、更に矯味剤、流動化剤、安定化剤、界面活性剤、崩壊剤、着色剤等を該粒子内に配合してもよい。これら成分の具体例は、以下の固形製剤の欄において例示したものが使用できる。

[0053] 本発明の固形製剤

本発明の薬物含有粒子を用いて、固形製剤を製造することができる。適用できる剤型としては、例えば、錠剤状製剤または粒状製剤が例示できる。錠剤状製剤としては、錠剤や丸剤が、粒状製剤としては、顆粒剤、細粒剤または散剤が例示できる。また、固形製剤は、口腔内速崩壊製剤であってもよく、これには錠剤（口腔内速崩壊錠）や粒状製剤（口腔内速崩壊顆粒や口腔内速崩壊散）が含まれる。

[0054] 本発明の固形製剤には、通常、薬物含有粒子に加えて、特に支障のない限り、固形医薬製剤の製造に用いられる薬学的に許容される製剤化成分を配合され、このような「製剤化成分」としては、配合しても不都合がなく、且つ、配合の必要性があるものならばいずれでもよく、例えば、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤等が挙げられる。

[0055] 賦形剤の例としては、たとえば、乳糖、ショ糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エリスリトール、トレハロース、無水リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウムなどが例示できる。また、結合剤としては、アラビアゴム、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、

ゼラチン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、デキストリン、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

[0056] また、滑沢剤として、例えば、ステアリン酸やステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどのステアリン酸金属塩、タルク、コロイドシリカ、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、硬化油、ポリエチレングリコールなど、崩壊剤として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分 α 化デンプンなどが用いられる。

[0057] また、必要に応じて、安定化剤(エデト酸ナトリウム、トコフェロール、L-アスコルビン酸、L-システイン、亜硫酸塩など)、流動化剤(軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど)、界面活性剤(ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、など)、防腐剤、着色剤(食用色素、三二酸化鉄、カルミンなど)、香料(ストロベリーを含む種々の果実香料並びにヨーグルト、ミント、メントールなど)、矯味剤等を加えてもよい。

[0058] 矯味剤としては、ネオテーム、ソーマチン(タウマチン)、アスパルテーム、ステビア、サッカリンナトリウム、グルタミン酸ナトリウムなどが挙げられ、これらは単品で使用してもよいが、二種または数種の併用であってもよい。例えば、矯味の発現の速いものと矯味の発現の遅いものを併用してもよい。矯味の発現の速いものとしては、ネオテーム、グルタミン酸ナトリウム、サッカリンナトリウム等が挙げられ、矯味の発現の遅いものとしては、ソーマチン、ステビア等が挙げられる。

[0059] 本発明の固形製剤は、製剤分野において慣用の方法を用いて製造することができる。例えば本発明の薬物含有粒子に上述のような諸成分を均一に混合したのち、その混合物を公知手段で製剤化することができる。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの経口投与に適した各種固形製剤に製剤化することができる。例えば、錠剤の場合は、薬物含有粒子と賦形剤、崩壊剤等を加え、混合し、結合剤を加えて造粒を行って顆粒とし、これに滑沢剤を加えて打錠して錠剤とすることができる。又は、薬物含有粒子と賦形剤及び崩壊剤等の製剤化成分を、混合機を用いて混合し、これを打錠してもよいし、製剤化成分の混合物を造粒したのち薬物含有粒子を混合し、これを打錠してもよい。

また、顆粒剤においても錠剤とほぼ同様な方法の流動層造粒を行なうか、攪拌造

粒を行うことにより製造することができる。散剤等も同様な方法で製造できる。

- [0060] 本発明においては、薬物含有粒子を口腔内速崩壊製剤に適用することもできる。本発明における「口腔内速崩壊製剤」とは、製剤を服用するために水を摂取することなく、口腔内で主として唾液により40秒以内に崩壊する製剤を意味し、通常、40秒以内、好ましくは35秒以内に崩壊する。口腔内速崩壊錠においては、通常滑沢剤を含有するが、錠剤内部に滑沢剤を含有させてもよいし、錠剤表面に滑沢剤を局在させた形態のものであってもよい。錠剤表面に滑沢剤を局在させた形態のものである場合、具体的には、本発明の薬物含有粒子に他の製剤化成分、例えば、上記記載の適当な賦形剤や崩壊剤等を混合し、滑沢剤を杵及び臼に付着させた打錠機により、当該混合物を打錠することにより製造できる。
- [0061] ここにおいて、「滑沢剤を杵及び臼に付着」させることは、手動で行ってもよいが、機械的に行うのがよい。このような方法は「外部滑沢打錠法」と呼ばれている。上記外部滑沢打錠法を可能とする手段や装置としては、例えば、特開2001-205493号公報及び特開2001-293599号公報に記載の外部滑沢剤供給手段や装置及び外部滑沢剤回収手段が挙げられる。具体的には、薬物含有粒子、賦形剤、崩壊剤、必要に応じてその他の製剤化成分からなる粉体を打錠する際に、成形された錠剤において、滑沢剤が0.01〜0.5重量%の含量となるように、あらかじめ滑沢剤を連続的に杵及び臼に噴霧して付着させ、錠剤成形に利用されなかった余剰の滑沢剤を連続的に回収するような外部滑沢剤供給装置及び外部滑沢剤回収装置を装着した打錠機により連続的に錠剤に成形する。
- [0062] かくして得られる本発明の固形製剤は、口腔内で薬物に由来する不快な味を感じさせることなく、消化管内での溶出性もよく、日本薬局方第14改正に記載の溶出試験(37℃、溶媒:水900ml、錠剤状製剤においては第2法(50回転/分)粒状製剤においては第1法(50回転/分))において、15分後の溶出率が実質的に約85%以上である。なお、溶出試験における溶出率は、採取した試験液を通常用いられる定量法、例えば吸光度測定法、液体クロマトグラフ法などにより求めることができる。
- [0063] また、本発明の固形製剤は、該製剤に関する情報を記載した記載物とともに包装され、流通する。記載物はパッケージ上であってもよいし、パッケージ内に指示書として

含めてもよい。ここにおいて、「固形製剤に関する情報」としては、例えば、薬物が、(±)4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミド、またはその生理学的に許容される塩の場合には、消化管運動機能促進、胃切除後症状の改善又は胃食道逆流症(GERD)の予防若しくは治療に使用することができる又は使用すべきであるといった情報が挙げられる。

実施例

- [0064] 以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されない。以下の実施例において、口腔内速崩壊錠を製造する場合は、外部滑沢剤供給機能及び回収機能を有する外部滑沢噴霧システム(菊水製作所製、ELS-P1)を備えた回転式打錠機(菊水製作所製、コレクト19K型)にて製造し、噴霧しても利用されない余剰のステアリン酸マグネシウムは連続的に回収する。また、1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量は、製造した錠剤を原子発光分析法でマグネシウム量を測定することにより求める。
- [0065] 尚、表1中、クエン酸モサプリド・2水和物とは、(±)4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミド クエン酸塩・2水和物であって、大日本製薬(株)のものを使用する(平均粒子径約 $3\mu\text{m}$)。
- [0066] メチルセルロースは、信越化学工業のメトロースSM-25(粘度 $25.3\text{mm}^2/\text{s}$ (20°C における2%水溶液粘度(日本薬局方)))を使用し、D-マンニトールは、ロケット社(ROQUETTE)のMANNITOL60(平均粒子径 $60\mu\text{m}$)を用いる。
- [0067] 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、信越化学工業のLH-21(平均粒子径 $37\mu\text{m}$ 、ゆるめ嵩密度 $0.34\text{g}/\text{ml}$ 、固め嵩密度 $0.60\text{g}/\text{ml}$ 、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%)を使用する。
- [0068] ソーマチンは、三栄源エフ・エフ・アイのサンスイートTを使用し、グルタミン酸ナトリウムは味の素株式会社のものを使用する。
- [0069] メントールは、三栄源エフ・エフ・アイのサンフィックスメントールNo. 25206を使用し、ステアリン酸マグネシウムは太平化学産業のもの(平均粒子径 $7.5\mu\text{m}$)を使用する。乳糖は、DMV社の200M乳糖を使用し、軽質無水ケイ酸は、日本アエロジル社のアエロジルを用いる。

[0070] 実施例1

[表1]

表 1

実施例 1 処方

	成 分	配合量 (g)	最終製品中の 濃度(重量%)
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	264.5	2.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(250)	(2.5)
	メチルセルロース	250	2.5
	D-マンニトール	750	7.5
口腔内速崩壊錠	薬物含有粒子	126.45	12.6
	D-マンニトール	793.55	79.4
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	7.5
	ソーマチン	1	0.1
	グルタミン酸ナトリウム	1	0.1
	メントール	1	0.1
	ステアリン酸マグネシウム	適量	0.2

(1) 薬物含有粒子の製造

本発明の薬物含有粒子は、上記処方に従って製造する。すなわち、薬物含有粒子を構成する各成分を攪拌造粒機(パウレック製、FM-VG-05)で精製水130gを噴霧して造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥する。得られる粒子を32メッシュ(目開き500 μ m)の篩で篩過し、平均粒子径が約250 μ mの薬物含有粒子を得る。

(2) 口腔内速崩壊錠の製造

(1)で得られる薬物含有粒子とD-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ソーマチン、グルタミン酸ナトリウムの各成分とを上記処方に従って攪拌造粒機(パウレック製、FM-VG-05)を用いて精製水140gを噴霧して造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥する。得られる粒子を22メッシュ(目開き710 μ m)の篩で篩過する。

これにメントールを混合し、ついでステアリン酸マグネシウムを、約15g/hの供給量で、定常風量10L/min(Normal)で噴霧しながら、打錠圧:100~120MPa/cm²で打錠し、1錠重量200mg、直径8mmの錠剤を製造する。1錠全重量に対するステ

アリン酸マグネシウム量は約0.2重量%である。

[0071] 実施例2～12

実施例1と同様にして、下記表2の処方に従って、表3に示す濃度の平均粒子径が約250 μ mの薬物含有粒子および口腔内速崩壊錠(200mg錠)を製造する。

[表2]

表 2

処方 (配合量) (単位: g)

	成 分	実施例											
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
薬物含有粒子	クエン酸モサブリド・2水和物	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	105.8	105.8	105.8	52.9	
	(クエン酸モサブリドとして)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(100)	(100)	(100)	(50)	
	メチルセルロース	25	50	125	500	1000	250	250	800	100	100	50	
	D-マンニトール	750	750	750	750	750	500	1250	300	700	1000	1250	
口腔内速崩壊錠	薬物含有粒子	103.95	106.45	113.95	151.45	201.45	101.45	176.45	301.45	226.45	301.45	676.45	
	D-マンニトール	816.05	813.55	806.05	768.55	718.55	818.55	743.55	618.55	693.55	618.55	243.55	
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
	ソーマチン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	グルタミン酸ナトリウム	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	メントール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	ステアリン酸マグネシウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	

[表3]

表 3

最終製品中の濃度 (重量%)

	成 分	実施例											
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
薬 物 含 有 粒 子	クエン酸モサブリド・2水和物	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	
	(クエン酸モサブリドとして)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	
	メチルセルロース	0.25	0.5	1.25	5	10	2.5	2.5	20	2.5	2.5	2.5	
	D-マンニトール	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	5	12.5	7.5	17.5	25	62.5	
口 腔 内 速 崩 壊 錠	薬物含有粒子	10.4	10.6	11.4	15.1	20.1	10.1	17.6	30.1	22.6	30.1	67.6	
	D-マンニトール	81.6	81.4	80.6	76.9	71.9	81.9	74.4	61.9	69.4	61.9	24.4	
	低置換度ヒドロキシポリビニルピロリドン	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	
	ソーマチン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
	ゲルミン酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
	メントール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
	ステアリン酸マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	

[0072] 実施例13及び14

実施例1と同様にして、表4に記載の薬物含有粒子及び口腔内速崩壊錠を製造す

る。但し、実施例14の錠剤においては、攪拌造粒機を用いず、万能混合攪拌機（ダルトン製、5DM）を用い、また精製水は噴霧ではなく、注加する。

[表4]

表 4

実施例 1 3 及び 1 4 処方

	成 分	配合量 (g)		最終製品中の 濃度(重量%)	
		実施例		実施例	
		13	14	13	14
薬 物 含 有 粒 子	カフェイン	250	—	5	—
	リン酸コデイン	—	4	—	1
	メチルセルロース	250	20	5	5
	D-マンニトール	750	76	15	19
	ソーマチン	5	0.2	0.1	0.05
	グルタミン酸ナトリウム	5	0.2	0.1	0.05
口 腔 内 速 崩 壊 錠	薬物含有粒子	252	100.4	25.2	25.1
	D-マンニトール	670	268	67	67
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	30	7.5	7.5
	ソーマチン	—	0.2	—	0.05
	グルタミン酸ナトリウム	—	0.2	—	0.05
	メントール	1	0.4	0.1	0.1
	ステアリン酸マグネシウム	適量	適量	0.2	0.2

[0073] 比較例1

実施例1と同様にして下記表5に記載の平均粒子径が約250 μ mの薬物含有粒子および口腔内速崩壊錠を製造する。なお、この錠剤は、薬物含有粒子にD-マンニトールが配合されていない点において、本発明とは区別される。

[表5]

表 5

比較例 1 処方

	成 分	配合量 (g)	最終製品中の 濃度(重量%)
薬 物 含 有 粒 子	クエン酸モサブリド・2水和物	264.5	2.6
	(クエン酸モサブリドとして)	(250)	(2.5)
	メチルセルロース	250	2.5
	D-マンニトール	—	—
口 腔 内 速 崩 壊 錠	薬物含有粒子	51.45	5.1
	D-マンニトール	868.55	86.9
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	7.5
	ソーマチン	1	0.1
	グルタミン酸ナトリウム	1	0.1
	メントール	1	0.1
	ステアリン酸マグネシウム	適量	0.2

[0074] 比較例2

下記表6に記載のメントールとステアリン酸マグネシウムを除く各成分を攪拌造粒機(パウレック製、FM-VG-05)を用いて精製水140gを噴霧して造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥する。得られる粒子を22メッシュ(目開き710 μ m)の篩で篩過する。

これにメントールを混合し、ついでステアリン酸マグネシウムを、約15g/hの供給量で、定常風量10L/min(Normal)で噴霧しながら、打錠圧:100〜120MPa/cm²で打錠し、1錠重量200mg、直径8mmの錠剤を製造する。1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量は約0.2重量%である。

なお、この口腔内速崩壊錠は、実施例1の錠剤と組成においては同一であるが、薬物含有粒子を形成していない点で異なる。

[表6]

表 6

比較例 2 処方

成 分	配合量 (g)	最終製品中の 濃度(重量%)
クエン酸モサプリド・2水和物	26.45	2.6
(クエン酸モサプリドとして)	(25)	(2.5)
メチルセルロース	25	2.5
D-マンニトール	868.55	86.9
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	7.5
ソーマチン	1	0.1
グルタミン酸ナトリウム	1	0.1
メントール	1	0.1
ステアリン酸マグネシウム	適量	0.2

[0075] 実施例15～24および比較例3～4

実施例1と同様にして下記表7に記載の平均粒子径が約100 μ mの薬物含有粒子を製造する。なお、比較例3、4はメチルセルロースを含有していない点で本願発明とは異なるものである。

[表7]

表 7

処方（配合量） （単位：g）

成分		実施例					比較例
		1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	3
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	211.6	211.6	211.6	211.6	211.6	211.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(200)	(200)	(200)	(200)	(200)	(200)
	メチルセルロース	40	100	200	300	400	—
	D-マンニトール	748.4	688.4	588.4	488.4	388.4	788.4
成分		実施例					比較例
		2 0	2 1	2 2	2 3	2 4	4
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	105.8	105.8	105.8	105.8	105.8	105.8
	(クエン酸モサプリドとして)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
	メチルセルロース	20	50	100	200	400	—
	D-マンニトール	874.2	844.2	794.2	694.2	494.2	894.2

[0076] 比較例5〜9

実施例1と同様にして下記表8の処方に従って、表9に記載の薬物含有粒子および口腔内速崩壊錠を製造する。なお、これら薬物含有粒子は、実施例1の薬物含有粒子中に含まれるメチルセルロースが他の水溶性高分子である点及び薬物含有粒子の平均粒子径が約 $150\ \mu\text{m}$ である点において異なる。

なお、プルランは、林原商事のプルランPI-20を使用し、ポリビニルアルコール(PVA)は、信越化学工業の信越ポバールを用いる。ヒドロキシプロピルセルロース(HP C)は日本曹達のHPC Lを使用し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)は、信越化学工業のTC-5RWを用い、ポリビニルピロリドン(PVP)は、ISP社のポビドンK-30を用いる。

[表8]

表 8

処方（配合量）

（単位：g）

成 分		比較例				
		5	6	7	8	9
薬 物 含 有 粒 子	クエン酸モサブリド・2水和物	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5
	（クエン酸モサブリドとして）	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)
	プルラン	250	—	—	—	—
	ポリビニルアルコール	—	250	—	—	—
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	250	—	—
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	—	250	—
	ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	250
	D-マンニトール	750	750	750	750	750
口 腔 内 速 崩 壊 錠	薬物含有粒子	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45
	D-マンニトール	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	75	75	75	75
	ソーマチン	1	1	1	1	1
	グルタミン酸ナトリウム	1	1	1	1	1
	メントール	1	1	1	1	1
	ステアリン酸マグネシウム	適量	適量	適量	適量	適量

[表9]

表 9
最終製品中の濃度（重量％）

成 分		比較例				
		5	6	7	8	9
薬物含有粒子	クエン酸モサブリド・2水和物	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	（クエン酸モサブリドとして）	（2.5）	（2.5）	（2.5）	（2.5）	（2.5）
	プルラン	2.5	—	—	—	—
	ポリビニルアルコール	—	2.5	—	—	—
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	2.5	—	—
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	2.5	—
	ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	2.5
口腔内速崩壊錠	D-マンニトール	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
	薬物含有粒子	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6
	D-マンニトール	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
	ソーマチン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	グルタミン酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	メントール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	ステアリン酸マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

[0077] 実施例25および比較例10～17

実施例1と同様にして下記表10の処方に従って、表11に記載の薬物含有粒子および口腔内速崩壊錠を製造する。なお、これら薬物含有粒子は、実施例1の薬物含有粒子と平均粒子径が約150 μ mである点において異なり、各比較例の薬物含有粒子は、実施例25の薬物含有粒子中に含まれるマンニトールが他の糖または糖アルコールである点で異なる。

なお、キシリトールは、東和化成工業のキシリットを使用し、トレハロースは、旭化成のトレハロースPを用いる。エリスリトールは日研化学のエリスリトール微粉を使用し、ソルビトールは、東和化成工業のD-ソルビトールDP-50を用い、マルチトールは、東和化成工業のアマルティを用いる。乳糖はDMV社の200M 乳糖を使用し、ラクチトールは、東和化成工業のミルヘンを用い、ショ糖は、日新製糖のハイグレードパウダーシュガーを用いる。

[表10]

表 10

処方 (配合量) (単位: g)

	成分	実施例	比較例									
			25	10	11	12	13	14	15	16	17	
薬物含有粒子	クエン酸モサブライド・2水和物	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	
	(クエン酸モサブライドとして)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	(250)	
	メチルセルロース	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	D-マンニトール	750	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	キシリトール	—	750	—	—	—	—	—	—	—	—	
	トレハロース	—	—	750	—	—	—	—	—	—	—	
	エリスリトール	—	—	—	750	—	—	—	—	—	—	
	ソルビトール	—	—	—	—	750	—	—	—	—	—	
	マルチトール	—	—	—	—	—	750	—	—	—	—	
	乳糖	—	—	—	—	—	—	750	—	—	—	
	ラクチトール	—	—	—	—	—	—	—	750	—	—	
	ショ糖	—	—	—	—	—	—	—	—	—	750	
口腔内速崩壊錠	薬物含有粒子	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	126.45	
	D-マンニトール	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	793.55	
	低置換度ヒドロキシポリメチル	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
	ソーマチン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	グルタミン酸ナトリウム	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	メントール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	ステアリン酸マグネシウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	

[表11]

表 11
最終製品中の濃度

成分	実施例		比較例									
	25	10	11	12	13	14	15	16	17			
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6			
	(クエン酸モサプリドとして)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)			
	メチルセルロース	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5			
	D-マンニトール	7.5	—	—	—	—	—	—	—			
	キシリトール	—	7.5	—	—	—	—	—	—			
	トレハロース	—	—	7.5	—	—	—	—	—			
	エリスリトール	—	—	—	7.5	—	—	—	—			
	ソルビトール	—	—	—	—	7.5	—	—	—			
	マルチトール	—	—	—	—	—	7.5	—	—			
	乳糖	—	—	—	—	—	—	7.5	—			
口腔内速崩壊錠	ラクチトール	—	—	—	—	—	—	—	7.5			
	シヨ糖	—	—	—	—	—	—	—	—			
	薬物含有粒子	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6			
	D-マンニトール	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4	79.4			
	低置換度ヒドロキシビタクトール	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5			
	ソーマチン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1			
	グルタミン酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1			
	メントール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1			
	ステアリン酸マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			

[0078] 実施例26および27

実施例1と同様にして、表12に記載の薬物含有粒子及び口腔内速崩壊錠を製造する。薬物含有粒子は、篩過ではなくパルベライザー（ホソカワミクロン、AP-S型）で

粉碎する。粒子の平均粒子径は約 $25\mu\text{m}$ である。

[表12]

表 1 2

実施例 2 6 及び 2 7 処方

	成 分	配合量 (g)		最終製品中の 濃度(重量%)	
		実施例		実施例	
		26	27	26	27
薬 物 含 有 粒 子	クエン酸モサブリド・2水和物	211.6	105.8	2.6	2.6
	(クエン酸モサブリドとして)	(200)	(100)	(2.5)	(2.5)
	メチルセルロース	200	200	2.5	5
	D-マンニトール	588.4	694.2	7.4	17.4
口 腔 内 速 崩 壊 錠	薬物含有粒子	125	250	12.5	25
	D-マンニトール	796	671	79.6	67.1
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	75	7.5	7.5
	ソーマチン	1	1	0.1	0.1
	メントール	1	1	0.1	0.1
	ステアリン酸マグネシウム	適量	適量	0.2	0.2

[0079] 試験例1

各実施例及び各比較例で製造された薬物含有粒子および錠剤の特性を調べ、表13～15の結果を得た。なお、薬物含有粒子については不快な味の遮蔽度を、錠剤については、崩壊時間、引っ張り強度、不快な味の遮蔽度、服用感、および溶出試験をおこなった。また、実施例1の錠剤と比較例1の錠剤の溶出試験での経時的変化を図1に示す。

[表13]

表 1 3

		薬物含有粒子	錠剤					
実施例 及び 比較例		不快な味の 遮蔽度*1	崩壊時間 (秒)		引っ張り 強度*4 (N/cm ²)	不快な 味の遮 蔽度*1	服用 感*5	溶出 試験*6
			日本薬 局方*2	口腔 内*3				
実施例	1	◎	1 4	1 7	1 6 2	◎	—	○
	2	△	1 3	1 5	1 1 8	○	—	○
	3	△	1 3	1 7	1 2 8	○	—	○
	4	○	1 5	2 0	1 7 5	◎	—	○
	5	◎	1 3	1 8	1 3 3	◎	—	○
	6	◎	1 3	2 7	1 5 9	◎	—	○
	7	◎	1 4	2 2	1 4 6	◎	—	○
	8	◎	1 3	1 6	1 6 4	◎	—	○
	9	○	2 4	3 9	1 3 1	○	—	○
	10	◎	1 7	2 3	1 4 3	◎	—	○
	11	○	1 7	2 3	1 4 6	◎	—	○
	12	△	1 7	2 5	1 4 1	○	—	○
	13	△	2 0	3 4	1 7 7	○	—	○
	14	△	1 9	3 6	1 5 4	○	—	○
比較例	1	××	1 5	1 5	1 4 1	×	—	×
	2		1 6	2 5	1 4 8	×	—	○

*1：健康な成人男子3名をパネラーとして選び、本錠を舌の上に置き、閉口のまま嚙まない状態において錠剤が崩壊後の不快な味の遮蔽度（薬物と比較して）（3名のうち最も悪いスコア）

◎：明らかに遮蔽効果があり、不快な味は全く感じられなかった

○：遮蔽効果はあり、ほぼ完全に不快な味を遮蔽することができ、実質的に不快な味を感じなかった

△：遮蔽効果はあり、不快な味はほとんど感じられなかった

×

××：遮蔽効果がなく、不快な味を感じた

*2：日本薬局方第14改正記載の崩壊試験（条件：補助盤なし）

*3：健康な成人男子3名をパネラーとして選び、本錠を舌の上に置き、閉口のまま嚙まない状態において錠剤が崩壊するまでの時間（3名のうち最も長い時間）

*4：引っ張り強度はシュロイニゲル（SCHLEUNIGER）硬度計により求めた破断荷重から下記に示す式（ここにおいて、 π は円周率を意味する）にて算出した。

$$\text{引っ張り強度 (N/cm}^2\text{)} = 2 \times \text{破断荷重 (N)} / (\pi \times \text{錠剤直径 (cm)} \times \text{錠剤厚み (cm)})$$

*5：服用感

＋：ざらつく

－：ざらつかない

*6：日本薬局方第14改正に記載の溶出試験（37℃、第2法、50回転/分、溶媒：水900ml）において、15分後の溶出率が実質的に85%以上であるものを○、それ未満であるものを×とした。

[表14]

表 1 4

		薬物含有粒子
実施例及び比較例		不快な味の遮蔽度*1
実施例	1 5	△
	1 6	○
	1 7	◎
	1 8	◎
	1 9	◎
	2 0	△
	2 1	△
	2 2	○
	2 3	◎
	2 4	◎
比較例	3	××
	4	××

*1：健康な成人男子3名をパネラーとして選び、本錠を舌の上に置き、閉口のまま噛まない状態において錠剤が崩壊後の不快な味の遮蔽度（薬物と比較して）（3名のうち最も悪いスコア）

◎：明らかに遮蔽効果があり、不快な味は全く感じられなかった

○：遮蔽効果はあり、ほぼ完全に不快な味を遮蔽することができ、実質的に不快な味を感じなかった

△：遮蔽効果はあり、不快な味はほとんど感じられなかった

×：遮蔽効果はややあったが、不快な味を感じた

××：遮蔽効果がなく、不快な味を感じた

[表15]

表 1 5

		薬物含有粒子	錠剤		
実施例 及び 比較例		不快な味の 遮蔽度* ¹	不快な 味の遮 蔽度* ¹	服用 感* ²	溶出 試験* ³
実施例	25	◎	◎	—	○
比較例	5	××	×	—	○
	6	××	×	—	○
	7	××	×	—	○
	8	××	×	—	○
	9	××	×	—	○
	10	×	×	—	○
	11	×	×	—	○
	12	××	×	—	○
	13	×	×	—	○
	14	×	×	—	○
	15	××	×	—	○
	16	××	×	—	○
	17	××	×	—	○
実施例	26	◎	◎	—	○
	27	◎	◎	—	○

*1：健康な成人男子3名をパネラーとして選び、本錠を舌の上に置き、閉口のまま嚙まない状態において錠剤が崩壊後の不快な味の遮蔽度（薬物と比較して）（3名のうち最も悪いスコア）

◎：明らかに遮蔽効果があり、不快な味は全く感じられなかった

○：遮蔽効果はあり、ほぼ完全に不快な味を遮蔽することができ、実質的に不快な味を感じなかった

△：遮蔽効果はあり、不快な味はほとんど感じられなかった

×

××

××

*2：服用感

＋：ざらつく

—：ざらつかない

*3：日本薬局方第14改正に記載の溶出試験（37℃、第2法、50回転／分、溶媒：水900ml）において、15分後の溶出率が実質的に85%以上であるものを○、それ未満であるものを×とした。

[0080] 実施例28および29

下記表16に記載の処方に従って、口腔内速崩壊散（細粒）（実施例28）および口腔内速崩壊顆粒（実施例29）を製造する。即ち、細粒に関しては、実施例1と同様にし、平均粒子径が約250 μ mの薬物含有粒子を製造し、得られた薬物含有粒子及びD-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸の各成分を攪拌造粒機（パウレック製、FM-VG-05）で精製水150gを噴霧して造粒し引き

続き棚型乾燥機で乾燥する。得られる粒子を32メッシュ(目開き500 μ m)の篩で篩過する。

また、口腔内崩壊顆粒に関しては、上記と同様にして得られた薬物含有粒子及びD-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロースの各成分を攪拌造粒機(パウレック製、FM-VG-05)で精製水100gを噴霧して造粒し、さらに卓上形顆粒製造機(筒井理化学製、KAR-180型、スクリーン径1.0mm)で押し出し造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥する。得られる粒子を16メッシュ(目開き1000 μ m)の篩で篩過する。

[表16]

表 1 6

実施例 2 8 及び 2 9 処 方

	成 分	配合量 (g)		最終製品中の 濃度(重量%)	
		実施例		実施例	
		28	29	28	29
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	105.8	105.8	2.6	2.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(100)	(100)	(2.5)	(2.5)
	メチルセルロース	200	200	5	5
	D-マンニトール	694.2	694.2	17.4	17.4
製 剤	薬物含有粒子	250	250	25	25
	D-マンニトール	670	665	67	66.5
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	75	7.5	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	5	—	0.5
	軽質無水ケイ酸	5	5	0.5	0.5

[0081] 試験例2

試験例1に準じて、実施例28および29の製剤の不快な味の遮蔽度の試験を行った。結果を表17に示す。

[表17]

表 1 7

実施例		不快な味の遮蔽度*1
実施例	2 8	◎
	2 9	◎

*1：健康な成人男子3名をパネラーとして選び、本製剤を舌の上に置き、閉口のまま嚙まない状態において製剤が崩壊後の不快な味の遮蔽度（薬物と比較して）

◎：明らかに遮蔽効果があり、不快な味は全く感じられなかった

○：遮蔽効果はあり、ほぼ完全に不快な味を遮蔽することができ、実質的に不快な味を感じなかった

△：遮蔽効果はあり、不快な味はほとんど感じられなかった

×：遮蔽効果はややあったが、不快な味を感じた

××：遮蔽効果がなく、不快な味を感じた

[0082] 実施例30

下記表18に記載の処方に従って、錠剤を製造する。即ち、実施例1と同様にして、平均粒子径が約 $250\mu\text{m}$ の薬物含有粒子を製造し、得られる薬物含有粒子及び乳糖、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸の各成分を流動層造粒機（フロイント製、FLO-5型）でヒドロキシプロピルセルロースを精製水380gに溶かした液を噴霧して造粒、乾燥し、得られる粒子を22メッシュ（目開き $710\mu\text{m}$ ）の篩で篩過する。これにステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機（不二パウダル製、VM-5型）で混合し、打錠圧約 $200\text{MPa}/\text{cm}^2$ で打錠し、1錠重量200mg、直径8mmの錠剤を製造する。

[表18]

表 1 8

実施例 3 0 処方

	成 分	配合量 (g)	最終製品中の 濃度(重量%)
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	105.8	2.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(100)	(2.5)
	メチルセルロース	200	5
	D-マンニトール	694.2	17.4
素錠	薬物含有粒子	250	25
	乳糖	615	61.5
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	100	10
	ヒドロキシプロピルセルロース	20	2
	軽質無水ケイ酸	5	0.5
	ステアリン酸マグネシウム	10	1

[0083] 実施例31～33

下記表19に記載の処方に従って、散剤(実施例31)、散剤(細粒)(実施例32)および顆粒剤(実施例33)を製造する。即ち、各製剤とも、実施例1と同様にして、平均粒子径が約250 μ mの薬物含有粒子を製造し、散剤(実施例31)に関しては、得られる薬物含有粒子、乳糖、軽質無水ケイ酸の各成分をV型混合機(不二パウダル製、VM-10)で混合し、22メッシュ(目開き710 μ m)の篩で篩過する。

散剤(細粒)(実施例32)に関しては、得られる薬物含有粒子と乳糖、軽質無水ケイ酸およびヒドロキシプロピルセルロースの各成分を攪拌造粒機(パウレック製、FM-VG-05)で精製水150gを噴霧して造粒し引き続き棚型乾燥機で乾燥する。得られた粒子を32メッシュ(目開き500 μ m)の篩で篩過する。

顆粒剤(実施例33)に関しては、得られる薬物含有粒子、乳糖、軽質無水ケイ酸およびヒドロキシプロピルセルロースの各成分を攪拌造粒機(パウレック製、FM-VG-05)で精製水100gを噴霧して造粒し、さらに卓上形顆粒製造機(筒井理化学製、KAR-180型、スクリーン径1.0mm)で押し出し造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥する。得られる粒子を16メッシュ(目開き1000 μ m)の篩で篩過する。

[表19]

表 1 9

実施例 3 1 ~ 3 3 処方

	成 分	配合量 (g)			最終製品中の 濃度(重量%)		
		実施例			実施例		
		31	32	33	31	32	33
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	105.8	105.8	105.8	2.6	2.6	2.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(100)	(100)	(100)	(2.5)	(2.5)	(2.5)
	メチルセルロース	200	200	200	5	5	5
	D-マンニトール	694.2	694.2	694.2	17.4	17.4	17.4
製剤	薬物含有粒子	250	250	250	25	25	25
	乳糖	745	715	725	74.5	71.5	72.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	30	20	—	3	2
	軽質無水ケイ酸	5	5	5	0.5	0.5	0.5

[0084] 試験例3

試験例1に準じて、実施例30～33の製剤の不快感の遮断度の試験を行った。
結果を表20に示す。

[表20]

表 2 0

実施例	不快な味の遮断度*1	
	30秒維持後	服用後
30	◎	◎
31	◎	◎
32	◎	◎
33	◎	◎

*1: 健康な成人男子3名をパネラーとして選び、本製剤を口に含み、閉口のまま30秒間維持後の口腔内の不快な味の遮断度、および30秒経過後水100mlを口に含み本製剤を服用した後の口腔内の不快な味の遮断度(薬物と比較して)

◎: 明らかに遮断効果があり、不快な味は全く感じられなかった

○: 遮断効果はあり、ほぼ完全に不快な味を遮断することができ、実質的に不快な味を感じなかった

△: 遮断効果はあり、不快な味はほとんど感じられなかった

×: 遮断効果はややあったが、不快な味を感じた

××: 遮断効果がなく、不快な味を感じた

産業上の利用可能性

[0085] 本発明の薬物含有粒子は、薬物の苦味の低減を図ることができ、さらに、該粒子を含む製剤は不快な味のマスキングおよび消化管内での速溶性を実現することができる。

請求の範囲

- [1] 下記の成分を混合し粒子化した薬物の不快な味を低減した薬物含有粒子：
(1) 不快な味を有する薬物、
(2) メチルセルロースおよび
(3) マンニトール。
- [2] 不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.05ー約10重量部程度の割合で含む請求項1記載の薬物含有粒子。
- [3] 不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.15ー約7重量部程度の割合で含む請求項1記載の薬物含有粒子。
- [4] 不快な味を有する薬物1重量部に対して、メチルセルロースを約0.8ー約5重量部程度の割合で含む請求項1記載の薬物含有粒子。
- [5] メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.3ー約50重量部程度の割合で含む請求項1ー4のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [6] メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.5ー約12重量部程度の割合で含む請求項1ー4のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [7] メチルセルロース1重量部に対して、マンニトールを約0.7ー約7.5重量部程度の割合で含む請求項1ー4のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [8] マンニトールがD-マンニトールである請求項1ー7のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [9] 不快な味を有する薬物が、4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドまたはその生理学的に許容される塩である請求項1ー8のいずれかに記載の薬物含有粒子。
- [10] (1) (±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドのクエン酸塩2水和物、
(2) メチルセルロースおよび
(3) D-マンニトール
を混合し粒子化した請求項1に記載の薬物含有粒子であって、
(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホ

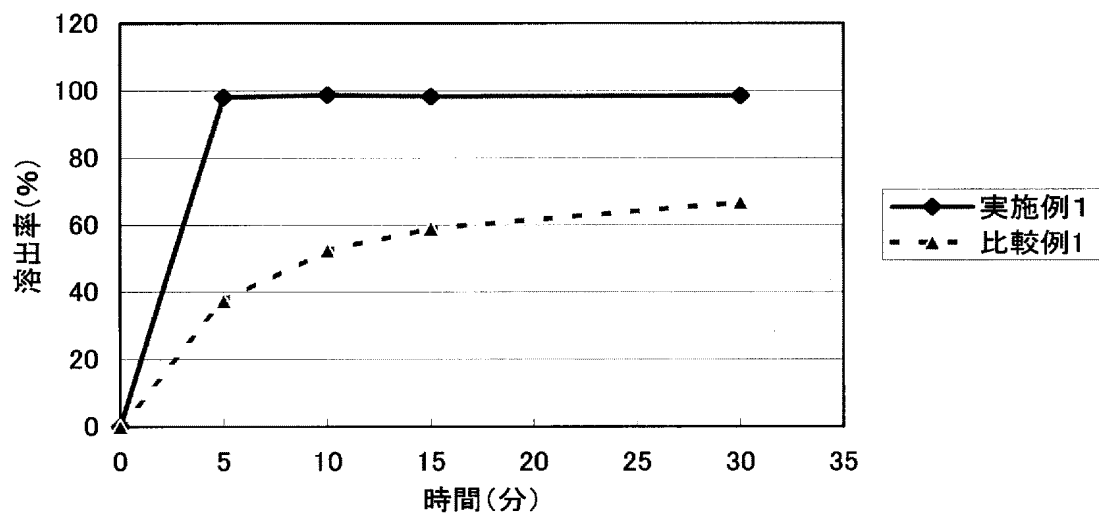
リニル]メチル]ベンズアミドのクエン酸塩 1重量部に対してメチルセルロースを約0.15〜約7重量部程度、メチルセルロース1重量部に対してD-マンニトールを約0.5〜約12重量部程度の割合で含む薬物含有粒子。

- [11] 請求項1〜10のいずれかに記載の薬物含有粒子と他の製剤化成分を含む固形製剤。
- [12] 固形製剤が錠剤状製剤または粒状製剤である請求項11に記載の固形製剤。
- [13] 錠剤状製剤が錠剤または丸剤である請求項12に記載の固形製剤。
- [14] 粒状製剤が、顆粒剤、細粒剤または散剤である請求項12に記載の固形製剤。
- [15] 固形製剤が口腔内速崩壊製剤である請求項11〜14のいずれかに記載の固形製剤。
- [16] 口腔内速崩壊製剤が錠剤である請求項15に記載の固形製剤。
- [17] 口腔内速崩壊製剤が粒状製剤である請求項15に記載の固形製剤。
- [18] 次の特性を備えることを特徴とする請求項15〜17のいずれかに記載の口腔内速崩壊製剤：
- (i) 本製剤を健常成人の舌のう上に置き、閉口のまま噛まない状態において40秒以内に崩壊し、
 - (ii) 日本薬局方第14改正に記載の溶出試験（錠剤においては第2法（50回転／分）、粒状製剤においては第1法（50回転／分）、溶媒：水900ml）において、15分後の溶出率が実質的に85%以上であり、
 - (iii) 本製剤を口に含むとき、実質的に不快な味を感じない。
- [19] 請求項15に記載の口腔内速崩壊製剤を製造するための組成物であって、不快な味を有する薬物、メチルセルロース及びマンニトールを混合し粒状化した不快な味を低減した薬物含有粒子、賦形剤、並びに崩壊剤を含有する組成物。
- [20] （1）不快な味を有する薬物、（2）メチルセルロースおよび（3）マンニトールを混合し、水または含水溶媒を用いて粒子化することを特徴とする薬物の不快な味を低減した薬物含有粒子の製造方法。
- [21] 不快な味を有する薬物として4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドまたはその生理学的に許容される

塩を含む請求項11に記載の固形製剤及び当該固形製剤に関する記載物を含む商業パッケージであって、当該固形製剤を消化管運動機能促進、胃切除後症状の改善又は胃食道逆流症(GERD)の予防若しくは治療に使用することができる又は使用すべきである旨の記載を、該パッケージ上又は該パッケージ内の記載物に含む商業パッケージ。

[図1]

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/20, A61K47/38, A61K9/14, A61K47/10, A61K31/5375

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/20, A61K47/38, A61K9/14, A61K47/10, A61K31/5375

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-512953 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 08 May, 2002 (08.05.02), Full text; Claims; Par. No. [0006]; example 10. & WO 99/55320 A1 & AU 9935362 B & EP 1082109 A1 & US 6517870 B1	1-8, 11-20 9, 10, 21
Y	WO 02/62320 A1 (FMC CORP.), 15 August, 2002 (15.08.02), Full text; Claims 27, 29, 30; page 2, line 27 to page 5, line 20; example 3 & EP 138003 A1 & AU 2002/242084 A1 & JP 2004-522752 A & US 2004/213839 A1	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
08 March, 2005 (08.03.05)

Date of mailing of the international search report
05 April, 2005 (05.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018204

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 58-58145 A (TANABE SEIYAKU CO.), 06 April, 1983 (06.04.83), Full text; page 2, upper left column, lines 10 to 14; experimental example 1; table 1 & EP 76515 A1	1-21
A	JP 5-17360 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 26 January, 1993 (26.01.93), Full text; example 2 (Family: none)	1-21
A	JP 6-40916 A (THERAPICON S.R.L.), 15 February, 1994 (05.02.94), Full text; example 1 & EP 574221 A1 & US 5580576 A	1-21
P,A	JP 2004-26675 A (Lion Corp.), 29 January, 2004 (29.01.04), Full text; example 1 (Family: none)	1-8, 11-13, 15, 16, 19, 20
A	JP 8-40885 A (TANABE SEIYAKU CO.), 13 February, 1996 (13.02.96), Full text; tables 1, 3, 5, 8 (Family: none)	1-21
P,A	JP 2004-161701 A (Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 June, 2004 (10.06.04), Full text; tables 3, 5, 8 (Family: none)	1-21
A	WO 02/64119 A1 (TANABE SEIYAKU CO.), 22 August, 2002 (22.08.02), Full text & JP 2002-316923 A & EP 1366760 A1 & AU 2002/230217 A1 & US 2004/109890 A1	1-21
A	WO 99/2140 A1 (SCHERER CORP. R.P.), 21 January, 1999 (21.01.99), Full text & AU 9883992 B & US 5976577 A & JP 2001-509478 A & US 2001/55611 A1	1-21
Y	US 6413541 B1 (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.), 02 July, 2002 (02.07.02), Full text & JP 11-263723 A	9, 10, 21
Y	WO 02/76462 A1 (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.), 03 October, 2002 (03.10.02), Full text & JP 2002-284687 A & AU 2002/239051 A1	9, 10, 21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))		
Int. Cl ⁷ A61K9/20, A61K47/38, A61K9/14, A61K47/10, A61K31/5375		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))		
Int. Cl ⁷ A61K9/20, A61K47/38, A61K9/14, A61K47/10, A61K31/5375		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-512953 A (住友製薬株式会社) 2002.05.08 文献全体、 特許請求の範囲、【0006】、実施例10 & WO 99/55320 A1 &	1-8, 11-20
Y	AU 9935362 B & EP 1082109 A1 & US 6517870 B1	9, 10, 21
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	08.03.2005	国際調査報告の発送日
05.4.2005		
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 C 8828
日本国特許庁 (I S A / J P)	大久保元浩	
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3452
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/62320 A1 (FMC CORP) 2002. 08. 15 文献全体、claim27, 2 9, 30、p. 2第27行—p. 5第20行、example3 & EP 138003 A1 & AU 2002/242084 A1 & JP 2004-522752 A & US 2004/213839 A1	1-21
Y	JP 58-58145 A (田辺製薬株式会社) 1983. 04. 06 文献全体、p. 2 左上欄第10-14行、実験例1、第1表 & EP 76515 A1	1-21
A	JP 5-17360 A (住友製薬株式会社) 1993. 01. 26 文献全体、実施 例2 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 6-40916 A (テレビコン エス. アール. エル) 1994. 02. 15 文献全体、実施 例1 & EP 574221 A1 & US 5580576 A	1-21
P, A	JP 2004-26675 A (ライオン株式会社) 2004. 01. 29 文献全体、実施 例1 (ファミリーなし)	1-8, 11-13, 15, 16, 19, 20
A	JP 8-40885 A (田辺製薬株式会社) 1996. 02. 13 文献全体、表1, 3, 5, 8 (ファミリーなし)	1-21
P, A	JP 2004-161701 A (小林製薬株式会社) 2004. 06. 10 文献全体 (ファミリーなし)	1-21
A	WO 02/64119 A1 (TANABE SEIYAKU CO) 2002. 08. 22 文献全体 & JP 2002-316923 A & EP 1366760 A1 & AU 2002/230217 A1 & US 2004/109890 A1	1-21
A	WO 99/2140 A1 (SCHERER CORP R P) 1999. 01. 21 文献全体 & AU 9883992 B & US 5976577 A & JP 2001-509478 A & US 2001/55611 A1	1-21
Y	US 6413541 B1 (DAINIPPON PHARM CO LTD) 2002. 07. 02 文献全 体 & JP 11-263723 A	9, 10, 21
Y	WO 02/76462 A1 (DAINIPPON PHARM CO LTD) 2002. 10. 03 文献全 体 & JP 2002-284687 A & AU 2002/239051 A1	9, 10, 21